



TITLE:

泌尿器科領域に於ける Oleandomycin

AUTHOR(S):

重松, 俊; 鮫島, 博

CITATION:

重松, 俊 ...[et al]. 泌尿器科領域に於けるOleandomycin. 泌尿器科紀要
1959, 5(1): 58-63

ISSUE DATE:

1959-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/111703>

RIGHT:

泌尿器科領域に於ける Oleandomycin

久留米大学医学部泌尿器科学教室

教授 重 松 俊
助手 鮫 島 博

Oleandomycin in Urology

Shun SHIGEMATSU, M. D. and Hiroshi SAMESHIMA, M. D.

*From the Department of Urology, Kurume University School of Medicine**(Director : Prof. Dr. S. Shigematsu)*

The present authors conducted some fundamental experiments on Oleandomycin, examined its clinical efficacy and reached the following conclusions:

1) Oleandomycin exerted antimicrobial effects on staphylococci which were resistant to penicillin, streptomycin, chlortetracycline, oxytetracycline, erythromycin, etc., and there was no cross resistance exhibited between Oleandomycin and these antibiotics.

2) After administration, blood level reached the peak at two to three hours effective blood level was maintained up to six to eight hours.

3) The amount excreted in the urine was 36 mg at six hours after administration. Excretion through the feces might also be large in amount.

4) Of 24 cases of urinary tract infection, the course 18 was able to be followed. Efficacy was noticeable in all of them. Nevertheless, the efficacy seemed to be slightly inferior in the cases of *E. coli* infection.

There were observed no side effects in the present series.

緒 言

最近抗生物質の発見が相次ぎ、所謂 broad spectrum の antibiotics として挙げられるものは甚だ多く、尿路感染症の治療に寄与する所甚だ大なるものがある事は論を俟たないが、その使用が頻繁になるにつれ、新たな問題として耐性菌の出現が取上げられる様になつて来た。尿路感染症に起炎菌として最も屢々見られる葡萄菌に就いても、嘗てその猛威をたくましくした Penicillin は約65%にのぼる耐性菌の出現によつて治療界の王座を去り、次に第一適応とされた Erythromycin も現在既に約5%の耐性菌の出現が報じられ、その耐性獲得の速度は Lin et Coriell によれば比較的急速だとされているので早晚 Penicillin の如き運命を辿るもの

と考えられる。従つて実際に治療にたづさわる者としては更に強力な、耐性菌にも有効な新抗生物質の出現を願い、努力を続けている現状である。今回吾々は上述の目的に叶う新抗生物質として Oleandomycin の提供を受けたが、これは1954年に Sobin 等によつて発見されたもので、放線菌の一種 streptomyces antibioticus の一菌株の産生する塩基性抗生物質であつて、次の諸点をその特長とする。即ち 1) 耐性菌に強い抗菌力を示すこと、2) 高度の溶解性を有するので体内への吸収が容易且つ速かで、従つて有効血中濃度が高く、又体内で不活性化される事が少いこと、3) 胃液その他の酸性液中でも安定であること、4) 交叉耐性を示すことが殆どなく又耐性菌の出現も極めておそ

い事等である。吾々は此の Oleandomycin について若干の基礎的実験を行うと共に尿路感染症の治療にこれを応用したのでその成績の概要を報告する次第である。

I 一般性状に就いて

Oleandomycin は白色乃至淡黄色結晶性の塩基性化合物で、水、低級アルコールに容易に溶ける。 $C_{36}H_{61}NO_{12}$ なる分子式を有し、 $100^{\circ}C$ に加熱してもその活性を失わない。水溶液は PH 2~9 の間で非常に安定で、広い PH 域に亘り経口投与による胃腸管内での不活性化の危険はない。又その0.1%溶液は PH 2.2, 5.0, 7.0, 9.0 で室温に24時間放置しても完全にその抗菌力を保持していると云われる。その毒性、抗菌スペクトルに就いては既に詳細な報告が2, 3見られるので省略する。

II 試験管内抗菌作用に就いて

Oleandomycin の in vitro Activity に就いては稲田等その他も報告しているので詳細は省略するが吾々は試験管内抗菌力を検討するに際し次の点に留意し

た。即ち供試菌株は細菌学教室所蔵のものを使用すると同時に、既に諸抗生物質を使用した尿路感染症患者より分離培養した菌株をも用い、その両者を比較し Oleandomycin が他の薬剤に比べ耐性株にも有効である事実を確認した。対称として日常吾々が尿路感染症に屢々使用する Brystacycline, Theradiazine, 及び Erythromycin の3者を用い、夫々 4 mg/cc より 0.0016 mg/cc に至る系列を作り、供試菌株の普通寒天48時間培養のものより1白金耳採取して 5 cc の滅菌生塩水で菌悬浮液を作り、各試験管にツベルクリン針による3滴宛滴下して48時間培養後混濁の有無により判定した。成績の概要は第1表及び第2表に示した通りである。白色葡萄菌に対する効果は Theradiazine が最も劣り Brystacycline と Erythromycin は殆ど変わらず 0.0016 mg/cc で完全に抑制するが Oleandomycin は 0.0032 mg/cc まで抑制し優れた効果を認めた。更に第2表に示した如く尿路感染症患者より分離した菌に対しては殆ど同様の効果を示したのに対し、Brystacycline は 0.032 mg/cc, Erythromycin は 0.08 mg/cc で抑制効果を失っており耐性菌に対する効果も亦 Oleandomycin が遙かに優れている事を認めた。

Table 1. Activities of several antibiotics against strain of St. aur.
209 P.

antibiotics	No mg/cc										C
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	4	2	0.8	0.4	0.16	0.08	0.032	0.016	0.0032	0.0016	
Brystacycline	—	—	—	—	—	—	—	±	+	++	+++
Theradiazine	—	—	—	—	—	—	±	+	++	++	+++
Erythromycin	—	—	—	—	—	—	—	—	±	+	+++
Oleandomycin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	+++

Table 2. Activities of several antibiotics against strain of St. aur.
209 P isolated from patient's urine.

antibiotics	No mg/cc										C
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	4	2	0.8	0.4	0.16	0.08	0.032	0.016	0.0032	0.0016	
Brystacycline	—	—	—	—	—	—	±	+	++	++	+++
Theradiazine	—	—	—	—	±	±	+	++	++	+++	+++
Erythromycin	—	—	—	—	—	±	+	+	+	++	+++
Oleandomycin	—	—	—	—	—	—	—	±?	+	++	+++

Fig. 1. Serum levels of Oleandomycin after oral administration in healthy adults (Dosage 500 mg)

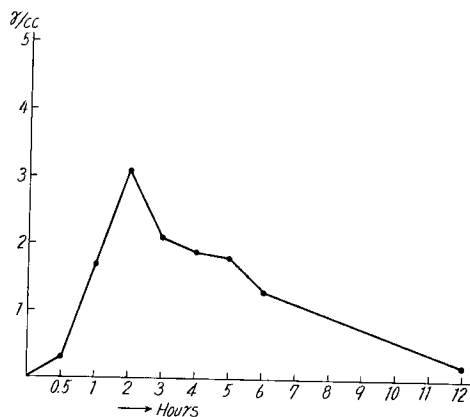
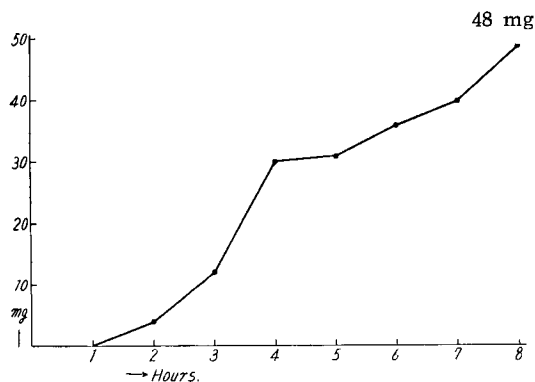


Fig. 2 Excretory quantity in urine after oral administration of Oleandomycin (Dosage 500 mg)



Ⅲ 血中濃度に就いて

成人男子及び女子5例に 500mg 1回経口投与し、その後時間的に採血して重層法により血中濃度を測定した。

即ち投与2時間後に最高濃度に達し (3.1 γ/cc) その後次第に減少して6時間目には 0.8 γ/cc に至ったが、Sobin の成績及び吾々の得た試験管内実験の結果から見ると、尚有効血中濃度を維持している。然し24時間後には全く認められない。

Ⅳ 尿中排泄に就いて

血中濃度と同様にして尿中排泄量を測定したが、6時間で 36 mg 8時間で約 48 mg の排泄を認めた。これは内服総量の 9.6%で谷奥等の述べている如く腸

管その他からの排泄が相当に行われていることが想像される。

V 臨床成績

外来及び入院患者24例に本剤を使用しその臨床成績を検討した。対称としたのは淋菌性尿道炎3例、非淋菌性尿道炎6例、膀胱炎5例、前立腺炎2例、単純性副睪丸炎1例、陰門腔炎1例、膀胱腫瘍術後膀胱炎2例、膿腎摘出術後膀胱炎1例、その他3例の計24例である。詳細は表示し代表的症例に就いてのみ略述する。

症例1. 27才、♂、急性淋菌性尿道炎。

排膿及び排尿痛を主訴として来診す。外尿道口の発赤強く尿道を圧すれば白色膿性分泌物を認める。膿中及び尿中に淋菌多数を認め、Oleandomycin 250 mg 毎6時間計2 g投与するに自覚症状は甚だ軽度となった。尚2日間同様に投与するに尿沈渣所見は著しく改善され膿球少数、グラム陽性双球菌を僅かに認め、尚2日間総計6 gの投与によつて早朝尿は完全に清澄となり自覚症状も全く消失するに至った。

症例2. 19才、♂、非淋菌性尿道炎。

早朝分泌物の排出を主訴として来診す。約1ヶ月前に感染機会あり、その後自覚症状なく経過していたが、約2週間前から早朝尿道より白色分泌物があるのに気付いた。排尿痛その他は全くない。治療は行わず放置していたが上記症状が持続するので来診す。分泌物を鏡検するに膿球少数、グラム陽性双球菌及び少数の大腸菌を認めたので Oleandomycin 毎6時間 250 mg 計2 g投与するに多少分泌物は減少した様なので更に2 g投与す その後殆ど分泌物を認めず、早朝第一尿も全く清澄となった。

症例3. 51才、♂、急性前立腺炎。

発熱、会陰部の不快感、排尿困難を主訴として来診す。腎盂像、腎機能には異常を認めず、膀胱鏡検査で前立腺部に発赤及び炎症性浮腫を認める。尿沈渣所見では膿球(++)、グラム陽性双球菌(++)を認めたので Oleandomycin 毎6時間 250 mg 宛計2 g投与するも自覚症状消失せず、更に2 gの投与によつて自覚症状は殆ど消失するに至ったが尚前立腺部に圧痛を認めたので更に3 g投与す 以上総計7 gの投与により自、他覚的に異常所見を全く認めなくなり尿流出状態も良好となった。

Table. 3 Clinical effect of Oleandomycin

case No	clinical diagnosis	previous therapy	culture	treatment		effect	secondary reaction
				dose of day (g)	duration		
1	gonococcal urethritis	—	gonococcus	1	6	(#)	—
2	gonococcal urethritis	—	gonococcus	1	4	(#)	—
3	gonococcal urethritis	—	gonococcus	1	4	(+)	—
4	nongonococcal urethritis	—	staphylo-coccus	1	2	unknown	—
5	nongonococcal urethritis	—	diplococcus E. coli.	1	4	(+)	—
6	nongonococcal urethritis	Achromycin Penicillin	diplococcus E. coli.	1	2	(+)	—
7	nongonococcal urethritis	Achromycin Penicillin	staphylo-coccus	1	2	unknown	—
8	nongonococcal urethritis	Penicillin Terramycin	staphylo-coccus	1	2	(#)	—
9	nongonococcal urethritis	Penicillin Chloromycetin	staphylo-coccus	1	3	(#)	—
10	cystitis	—	staphylo-coccus	1	5	(#)	—
11	cystitis	—	staphylo-coccus E. coli.	1	2	unknown	—
12	urethro-cystitis	—	E. coli.	1	5	(+)	—
13	cystitis	—	staphylo-coccus	1	3	unknown	—
14	cystitis	—	E. coli.	1	6	(+)	—
15	prostatitis	—	staphylo-coccus	1	7	(#)	—
16	prostatitis	—	staphylo-coccus	1	6	(#)	—
17	tumor of the bladder	Brystacycline Supronal	staphylo-coccus	1	4	(#)	—
18	tumor of the bladder	Penicillin Supronal	E. coli.	1	2	unknown	—
19	epididymitis	—	—	1	4	(+)	—
20	vulvovaginitis	—	staphylococcus	0.5	2	unknown	—
21	cystitis after nephrectomy	Chloromycetin Penicillin	staphylo-coccus	1	4	(#)	—
22	cystitis after prostatectomy	Supronal	staphylo-coccus	1	4	(#)	—
23	cystitis after prostatectomy	Brystacyclin	E. coli.	1	4	(+)	—
24	cystitis after prostatectomy	Penicillin	staphylo-coccus	1	6	(#)	—

症例 4. 45才, ♂, 膀胱腫瘍.

膀胱後 3 角部に鶏卵大の腫瘍を形成し, 膀胱壁部分切除術を施行, その後 2 回小腫瘍の再発を来し経尿道的電気凝固術を施行す. 全経過を通じ屢々尿混濁, 排尿痛等の膀胱炎症状を招来していたが, その都度諸抗生物質の投与をうけている. 最近又尿混濁, 排尿痛を来し尿沈渣を鏡検するにグラム陽性双球菌 (+), 膿球 (+), 及び少数の大腸菌を認めたので Supronal 1 日 4 g, 3 日間の投与をうけたが全治に至らないので

Oleandomycin 毎 6 時間 250 mg 宛計 2 g 投与す. 尚尿中に膿球を認めるので更に 2 g 投与するに尿所見は著しく改善され, 自覚症状も消失した.

VI 総括及び考按

Oleandomycin に関する基礎的, 臨床的研究は各科領域に於て真下, 谷典, 山本, 内村, 石井, 水野, 稲田等の諸氏によつて行われ, 臨床的にかなり有用な Antibiotics である事が

明かにされ、又その Antibiotic spectrum は Penicillin や Erythromycin に似ているにも拘らずそれらに比して耐性菌にもよく作用する事が、各々人為的に耐性菌を作ることにより、又人体に於て各種の治療に抵抗し耐性を獲得した菌に就いて確認されている。例えば稲田等は抗生物質稀釈系列の最高濃度に生えたものを次の稀釈列に移し、これを反覆する事によつて耐性株を作り上げて検討すると同時に、患者より分離した菌の半数以上は Penicillin, Streptomycin, Chlortetracycline, Oxytetracycline 等の何れかのものに強い抵抗を有する事を感受性デスクで知つたにも拘らず Oleandomycin に抵抗性を有するものは認めず、従つて以上の抗生物質と Oleandomycin との間に交叉耐性は存在しないことを示している。又菌菌に対する Oleandomycin の感受性を検討した報告も Sobin 等をはじめ English, Ross, Noyes 等多くの業績があり何れも結論として Oleandomycin 耐性を有するものは殆ど認められず、又既知の諸抗生物質とは交叉耐性を有しないことを明かにしている。吾々の実験でも尿路感染症より分離した菌株で、感受性デスクにより何れかの抗生物質に耐性を有する菌菌によく作用する事を確認した。

血中濃度に就いては Bernstein をはじめ本邦でも多くの報告があり、何れも服用後 2～3 時間で最高濃度を示し、6～8 時間後までは有効血中濃度を維持するものの様である。従つて諸条件を考慮し毎 6 時間 250～500 mg の服用で臨床効果を期待し得ると考える。

尿中排泄量に関しては川上等及び真下等の詳細な報告があり、川上は 500 mg 経口投与で 6 時間内に 27 mg、真下等は 8 時間で凡そ 55 mg と報じているが吾々の実験では 6 時間で凡そ 36 mg で谷奥も述べている様に腸管その他からの排泄が可成り行われていることが考えられる。

臨床成績は表に示した通りである。投与法は毎 6 時間 250 mg を経口的に服用せしめた。前にも述べた如く吾々が対称としたのは淋菌性尿道炎をはじめ 24 例の外来及び入院患者で、そ

の臨床効果を総括的に述べると、急性淋菌性尿道炎の 3 例では著効 2、有効 1、で良好な治癒率を示した。gonococcal urethritis に対する効果は既に Marmell et Prigot が詳細に報告しているが、彼等は投与量を 2.4 g, 3.2 g, 3.5 g の 3 群に分ち 51 例の患者に使用して 3.5 g 使用群に良好な成績を示したのであるが、吾々は 4～6 g の大量を使用した。nongonococcal urthriis は 6 例で起炎菌は菌菌によるもの 4、グラム陽性双球菌と大腸菌の併存するもの 2 であつた。治療の途中で通院を中止し経過不明のもの 1 例を除き 2～4 g の投与で有効と認められた。但し起炎菌と大腸菌を含む症例ではいささか効果が劣る様である。膀胱炎の 5 例には 2～6 g を投与し、経過不明の 2 例を除くと著効 1、有効 1、稍有効 1 で、大腸菌の混合感染を有するもの、又 2 例の大腸菌単独のものが存在した為か特に優れた成績とは云えない様である。その他前立腺炎の 2 例は 6～7 g の投与で著効を得、膀胱腫瘍焼灼後の膀胱炎、或は前立腺摘出術後の膀胱炎に対しては甚だ良好な効果をおさめ得た。以上吾々が経験した 24 例の治療群中経過不明の 6 例を除いた 18 例中著効 11 例、有効 4、稍有効 3、で無効例は 1 例もなく、又経過不明のものも自覚症状の消褪が通院を中止せしめたと解すれば更に効果を期待して良いものとする。又副作用は悪心、嘔吐等の胃腸障碍が少数乍ら報告されているが吾々は 1 例も経験しなかつた。

結 語

吾々は Oleandomycin に関し若干の基礎的実験を行つた後、その臨床効果を検討し次の如き結論を得た。

1) Oleandomycin は Penicillin, Streptomycin, Chlortetracycline, Oxytetracycline, Erythromycin 等に抵抗性を有する菌菌によく作用し、それらの薬剤との間に交叉耐性を有しない。

2) 服用後 2～3 時間で最高血中濃度を得、6～8 時間後迄は有効血中濃度を維持する。

3) 尿中排泄量は 6 時間で 36 mg に達する

が、腸管からの排泄も可成り考えられる。

4) 尿路感染症24例の中経過を観察し得た18例では無効例はないが、大腸菌感染症では少々効果が劣る様である。又副作用は1例も認めなかつた。

サンプルを提供された台糖フアイザー株式会社の御好意に深謝する。

主 要 文 献

1) 谷奥他：臨皮泌，12：1，S33.

2) 川上他：J. Antibiot. Series B., Vol. 10 : No. 4 1957

3) 真下他：オレアンドマイシン文献集（第一集）（Pfizer）.

4) Bernstein, A. und M. Piller : Schw. Med. Wschr., 44 1249, 1956.

5) Sobin et al. Antibiotics Annual, 1954—55, 827.

6) English : オレアンドマイシン文献集Ⅶ

7) Marmell et Prigot Antibiotics Annual 1956—57, 600.

8) Ross : Antibiotic Annual 1955-56, 600.